

⑥ Int. Cl. ⑦ 日本分類
C 07 d 16 E 431
A 61 k 30 B 1
30 B 4

日本国特許庁

⑧ 特許出願公告

昭47-34712

⑨ 特許公報

⑩ 公告 昭和47年(1972)9月1日

発明の数 2

(全5頁)

1

⑪ フラン誘導体の製法

⑫ 特 願 昭 45-56541

⑬ 出 願 昭 45(1970)6月30日

⑭ 発明者 高村圭一

5

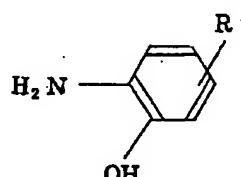
東京都豊島区高田3の41の8中
外製薬株式会社総合研究所内

⑮ 出願人 中外製薬株式会社

東京都北区浮間5の5の1

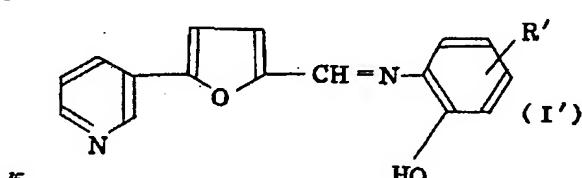
代理人弁理士 小林正雄

2



(II)

10

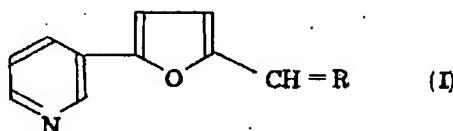


(I')

15

発明の詳細な説明

本発明は、一般式



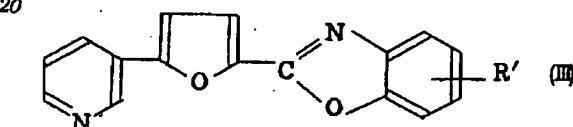
(I)

(式中R'は後記の意味を有する)で表わされる
フラン誘導体を閉環させることにより、一般式

(式中Rは基=N-Xまたは(-NH-X)₂を意味し、Xは水酸基、尿素残基、チオ尿素残基、置換もしくは非置換のフェニル基または異項環化合物残基を示す)で表わされ新規なフラン誘導体の製法に関する。

本発明により得られるフラン誘導体は、いずれも新規物質であつて鎮痛作用、抗菌作用等を示し、医薬として有用である。

本発明によれば式(I)の化合物は、5-(β -ビリジル)-2-フルフラールに一般式



30 (式中R'はハロゲン原子またはカルボキシル基を示す)で表わされるフラン誘導体が得られる。

本発明に用いられる5-(β -ビリジル)-2-フルフラールは新規化合物であり、たとえば β -ビリジンジアゾニウム塩にフルフラールを反応させることにより製造される。



本発明を実施する際しては、5-(β -ビリジル)-2-フルフラールと化合物IIは直接でも反応するが、適当な溶媒たとえばエタノール、酢酸等を用い、室温あるいは加熱還流して反応を行なうことが好ましい。またエタノールのごとき

(式中Xは前記の意味を有する)で表わされる化合物を作成させることにより製造される。

また本発明によれば、式(IV)の化合物のXがオルト位に水酸基を持つ置換フェニル基であるもの、すなわち一般式

中性溶媒を用いる場合に反応液が全体としてアルカリ性であると原料の5-(β -ビリジル)-2

3

—フルフラールが分解するので必要に応じ酸性物質たとえば酢酸を適量加えることによつてpHを調整する。化合物(Ⅱ)は酸付加塩たとえば塩酸塩として反応に供することもできるが、この場合は適当な酸脱離剤たとえば酢酸ナトリウムを加えて反応を行なうことが好ましい。生成物の単離精製は常法により行なわれる。

さらに化合物(Ⅱ)を用いて得られる化合物(I')を閉環させる反応に際しては、通常この種の反応に用いられる処理条件が一般に考慮されるが、化合物(I')の他の部分を冒すことなく作用する四酢酸鉛が特に好ましい。実際には5-(β -ピリジル)-2-フルフラールと化合物(Ⅱ')との反応によつて得られた反応液から化合物(I')を単離することなく、そのまま該反応液中に四酢酸鉛等を加えて反応を行なうことができる。また5-(β -ピリジル)-2-フルフラールと化合物(Ⅱ')を縮合反応させる際すでに四酢酸鉛を加えておき、連続的に一般式(Ⅲ)の化合物を製造することもできる。

実施例 1

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gをエタノール5mlに加温溶解し、これにヒドロキシルアミン塩酸塩0.4gおよび酢酸ナトリウム3水和物0.8gを水5mlに溶解した溶液を加え、2時間加熱還流する。次いで反応液を冷水に注加し、折出した結晶を濾取し、希エタノールから再結晶すると、融点160.5~161.5℃の淡黄色針状晶として5-(β -ピリジル)-2-フルフラールオキシムが得られる。収率85%。

元素分析値: C₁₀H₈O₂N₂として

C H N

計算値% 6.3.8.2 4.2.9 1.4.8.9

実測値% 6.3.6.0 4.3.5 1.4.6.5

実施例 2

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0g、セミカルバジド塩酸塩0.65gおよび酢酸ナトリウム3水和物0.8gを用い、実施例1と同様に30分間反応を行なう。放冷後析出した結晶を濾取し、ジメチルホルムアミド-エタノール混合溶媒から再結晶すると、融点233~234℃の無色鱗片状晶として5-(β -ピリジル)-2-フルフラールセミカルバゾンが得られる。収率90%。

4

元素分析値: C₁₁H₁₀O₂N₄として

C H N

計算値% 5.7.3.8 4.3.8 2.4.3.4

実測値% 5.7.1.8 4.2.6 2.4.2.8

実施例 3

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0g、チオセミカルバジド塩酸塩0.8gおよび酢酸ナトリウム3水和物0.8gを用い、実施例2と同様に処理すると、融点224~224.5℃の黄色針状晶として5-(β -ピリジル)-2-フルフラールチオセミカルバゾンが得られる。収率91%。

元素分析値: C₁₁H₁₀ON₄Sとして

C H N

計算値% 5.3.6.5 4.0.6 2.2.7.6

実測値% 5.3.8.0 4.1.8 2.2.6.2

実施例 4

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび α -アミノピリジン1.1gをエタノール5mlに溶解し、4時間還流する。放冷後析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶すると、融点132~133℃の淡黄色針状晶として5-(β -ピリジル)-2-[ビス-(ピリジル- α -アミノ)]-メチルフランが得られる。収率25.80%。

元素分析値: C₂₀H₁₇ON₅として

C H N

計算値% 6.9.9.5 4.9.9 2.0.4.0

実測値% 6.9.7.6 5.1.1 2.0.2.2

実施例 5

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび α -アミノピリジン1.1gを用いて実施例4と同様に反応を行ない、反応後エタノールを留去し、残留物を石油ベンジン-ベンゼン混合溶媒から再結晶すると、融点99~100℃の黄色針状晶として5-(β -ピリジル)-2-[ビス-(ピリジル- α -アミノ)]-メチルフランが得られる。収率75%。

元素分析値: C₂₀H₁₇ON₅として

C H N

計算値% 6.9.9.5 4.9.9 2.0.4.0

実測値% 7.0.1.0 4.8.7 2.0.2.8

実施例 6

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール1.0

タおよびm-ニトロアニリン0.8gを用い、実施例4と同様に処理すると、融点147℃の黄色針状晶として3-[5-(β-ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-ニトロベンゼンが得られる。收率9.6%。

元素分析値: C₁₆H₁₁O₃N₃として

C	H	N
---	---	---

計算値% 6.5.5.2 3.7.8 1.4.3.3

実測値% 6.5.7.6 3.7.0 1.4.2.0

実施例 7

5-(β-ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよびp-トルイジン0.6gを用い、実施例5と同様に処理すると、融点86~87℃の黄色鱗片状晶として4-[5-(β-ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-トルエンが得られる。收率7.1%。

元素分析値: C₁₇H₁₄ON₂として

C	H	N
---	---	---

計算値% 7.7.8.4 5.3.8 1.0.6.8

実測値% 7.8.0.2 5.3.0 1.0.8.2

実施例 8

5-(β-ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよびp-アニシジン0.7gを用い、実施例5と同様に処理すると、融点86.5~87℃の黄色鱗片状晶として4-[5-(β-ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-アニソールが得られる。收率8.0%。

元素分析値: C₁₇H₁₄O₂N₂として

C	H	N
---	---	---

計算値% 7.3.3.6 5.0.7 1.0.0.7

実測値% 7.3.5.5 4.9.0 9.8.5

実施例 9

5-(β-ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび3-アミノ-2-オキサゾリドン0.6gをエタノール5mlに溶解し、30分間還流する。放冷後析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶すると、融点197.5~198℃の無色針状晶として3-[5-(β-ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-2-オキサゾリドンが得られる。收率5.6%。

元素分析値: C₁₃H₁₁O₃N₃として

C	H	N
---	---	---

計算値% 6.0.6.9 4.3.1 1.6.3.4

実測値% 6.0.8.6 4.5.0 1.6.2.4

実施例 10

5-(β-ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび3-アミノ-1·2·4-1H-トリアゾール0.5gを用い、実施例9と同様に処理し、ジメチルホルムアミドから再結晶すると、融点232~232.5℃の黄色針状晶として3-[5-(β-ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-1·2·4-1H-トリアゾールが得られる。收率8.2%。

元素分析値: C₁₂H₉ON₅として

C	H	N
---	---	---

計算値% 6.0.2.4 3.7.9 2.9.8.8

実測値% 6.0.4.1 3.6.2 3.0.0.5

実施例 11

5-(β-ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび5-アミノ-1·2·3·4-1H-テトラゾール0.6gを用い、実施例10と同様に処理すると、融点246~247℃(分解)の黄色針状晶として5-[5-(β-ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-1·2·3·4-1H-テトラゾールが得られる。收率7.6%。

元素分析値: C₁₁H₈ON₆として

C	H	N
---	---	---

計算値% 5.5.0.0 3.3.6 3.4.9.9

実測値% 5.5.2.4 3.1.4 3.4.8.6

実施例 12

5-(β-ピリジル)-2-フルフラール1.0gおよび4-アミノ-アンチビリン1.2gを用い、実施例9と同様に処理すると、融点301.7~180℃の黄色鱗片状晶として4-[5-(β-ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]-アンチビリンが得られる。收率9.3%。

元素分析値: C₂₁H₁₈O₂N₄として

C	H	N
---	---	---

計算値% 7.0.3.4 5.0.8 1.5.6.3

実測値% 7.0.5.0 4.9.2 1.5.5.8

実施例 13

5-(β-ピリジル)-2-フルフラール1.0g、フェニルヒドラジン塩酸塩0.84gおよび酢酸ナトリウム3水和物8.0gを用いて実施例2と同様に反応を行ない、放冷後得た結晶をエタノールから再結晶すると、融点187~189℃の黄色針状晶として5-(β-ピリジル)-2-フルフラールフェニルヒドラジンが得られる。收率

96%。

元素分析値: $C_{16}H_{13}ON_3$ として

C H N

計算値% 7.2.9.8 4.9.8 1.5.9.5

実測値% 7.3.1.0 4.8.6 1.5.8.2

実施例 14

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0

9およびエチル-p-アミノベンゾエート 0.95

9を用い、実施例5と同様に処理すると、融点

80℃の黄色針状晶としてエチル-p-[5-

(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]

-ベンゾエートが得られる。收率 98%。

元素分析値: $C_{16}H_{13}O_3N_2$ として

C H N

計算値% 7.1.2.4 5.0.3 8.7.5

実測値% 7.1.3.0 4.9.6 8.6.2

実施例 15

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0

9およびp-アミノフェノール 0.69を用い、さ

らに酢酸3滴を加えて実施例5と同様に処理する

と、融点 140~141℃の黄色ブリズム状晶と

して 2-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリ

リデンアミノ]-フェノールが得られる。收率

63%。

元素分析値: $C_{16}H_{12}O_2N_2$ として

C H N

計算値% 7.2.7.1 4.5.8 1.0.6.0

実測値% 7.2.5.5 4.5.2 1.0.4.8

実施例 16

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0

9およびp-アミノフェノール 1.19を酢酸 3.5

ml中で 80℃で 2時間加温する。こうして得られ

た 2-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリ

デンアミノ]-フェノールを含む反応液を放冷し

たのち、15℃で搅拌しながら四酢酸鉛 4.5gを少量

ずつ加え、混合物を水に注加し、ベンゼンで抽出し、

抽出液を濃縮する。残留物をカラムクロマトグラ

フィー(溶媒: ベンゼン-AI₂O₃)により精製

し、得られた結晶を希エタノールから再結晶する

と、融点 125℃の淡黄色針状晶として 2-[5-

(β -ピリジル)-2-フルリル]-ベンゾキサ

ゾールが得られる。收量 58%。

元素分析値: $C_{16}H_{10}O_2N_2$ として

C H N

計算値% 7.3.2.7 3.8.4 1.0.6.8

実測値% 7.3.4.5 3.7.0 1.0.7.3

2-[5-(β -ピリジル)-2-フルフリリ5 デンアミノ]-フェノールの生成後に加えられた
四酢酸鉛と反応の当初から加えておいても、同様
な結果が得られる。

実施例 17

5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1.0

10 9および2-アミノ-4-クロロフェノール 0.8

9を用い、実施例9と同様に処理すると、融点

15.6~15.8℃の黄色針状晶として 2-[5-

(β -ピリジル)-2-フルフリリデンアミノ]

-4-クロロフェノールが得られる。收率 88%。

15 元素分析値: $C_{16}H_{11}O_2Cl$ として

C H N

計算値% 6.4.4.2 3.6.9 9.3.9

実測値% 6.4.6.1 3.6.0 9.2.6

こうして得られた 2-[5-(β -ピリジル)

20 -2-フルフリリデンアミノ]-4-クロロフェ

ノール 1.0gをベンゼン 2.0mlに浮遊させ、搅拌

しながら四酢酸鉛 1.5gを少量ずつ加え、30分

後に濾過し、濾液を濃縮し、残留物をカラムクロ

マトグラフィー(溶媒: ベンゼン-AI₂O₃)にて

25 より精製し、得られた結晶をエタノールから再結晶すると、融点 175~176℃の無色針状晶と

して 2-[5-(β -ピリジル)-2-フルリル]

-5-クロロベンゾキサゾールが得られる。收率

65%。

30 元素分析値: $C_{16}H_9O_2N_2Cl$ として

C H N

計算値% 6.4.8.6 3.0.4 9.4.5

実測値% 6.4.9.8 2.8.8 9.6.1

実施例 18

35 5-(β -ピリジル)-2-フルフラール 1g

をエタノール 2mlに溶解し、これに p-アミノサ

リチル酸 0.9gをエタノール 1.5mlに溶解した溶

液を加えて 1時間還流し、冷後析出した結晶を濾

取り、ジメチルホルムアミドとエタノールとの混

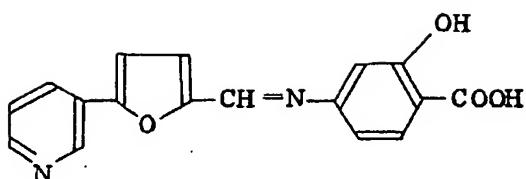
40 液から再結晶すると、融点 195℃以上の黄色結

晶として次式の 4-[5-(β -ピリジル)-2-

-フルフリリデンアミン]サルチル酸が 1.7g 得

られる。

9

元素分析値: C₁₇H₁₂N₂O₄として

C H N

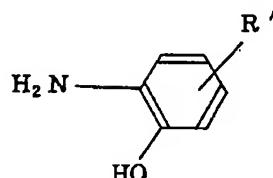
計算値(%) 66.23 3.92 9.86

実測値(%) 66.09 3.81 9.92

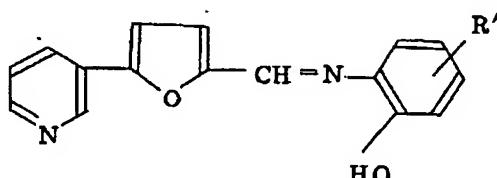
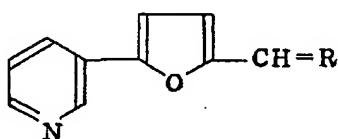
特許請求の範囲

1 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールに
一般式H₂N-X2 5-(β -ピリジル)-2-フルフラールに
一般式

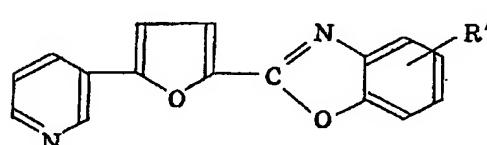
5

10 (式中 R' は後記の意味を有する) で表わされる
化合物を反応させて一般式

15

(式中 X は後記の意味を有する) で表わされる化
合物を反応させることを特徴とする、一般式〔式中 R は基 N-X または (NH-X)₂ を意味
し、X は水酸基、尿素残基、チオ尿素残基、置換
もしくは非置換のフェニル基または異項環化合物
残基を示す〕で表わされるフラン誘導体の製法。20 (式中 R' は後記の意味を有する) で表わされる
フラン誘導体となし、次いでこれを閉環させること
を特徴とする、一般式

25

(式中 R' はハロゲン原子またはカルボキシル基
を示す) で表わされるフラン誘導体の製法。